

Primjena mikrovalnog zračenja u organskoj sintezi

KUI 25/2005

Prispjelo 1. veljače 2005.

Prihvaćeno 2. svibnja 2005.

*I. Zrinski i M. Eckert-Maksić**

Institut "Ruđer Bošković"

P. O. B. 180

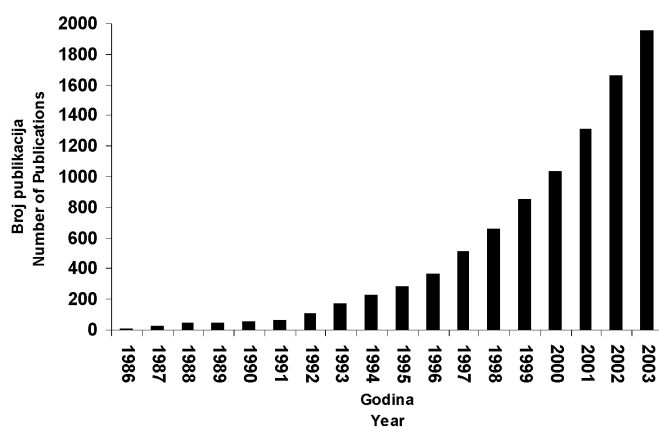
HR-10002 Zagreb

Zanimanje za primjenu mikrovalnog zračenja u organskoj sintezi u posljednjem desetljeću u neprekidnom je usponu. Jedna od najbitnijih prednosti te neklasične metode sinteze u odnosu na klasično zagrijavanje je znatno skraćanje reakcijskog vremena (s nekoliko sati, dana na nekoliko sekundi, minuta). Iz tih se razloga ta tehnika sve više upotrebljava u znanstveno-akademskim institucijama i u industriji. U ovom članku opisani su temeljni principi interakcije mikrovalnog zračenja i materije, djelovanje mikrovalova na reakcijsku smjesu te pregled uređaja i sintetskih metoda koje se primjenjuju u mikrovalnoj organskoj sintezi.

Ključne riječi: *Mikrovalno zračenje, mikrovalna teorija, mikrovalna organska sinteza, sintetske metode*

Uvod

U kemijskom Macquerovu rječniku iz 1775. god. zapisano je: "All the chemistry operations could be reduced to decomposition and combination; hence, the fire appears as an universal agent in chemistry as in nature."¹ Danas se za poticanje kemijskih procesa (reakcija) vrlo često primjenjuje zagrijavanje, tj. prijenos toplinske energije, a primjenjuju se i fotokemijske i ultrazvučne tehnike te visoki tlak i plazma. Godine 1986. R. Gedye i suradnici objavili su prvi rad o primjeni mikrovalnog (MW) zračenja za ubrzavanje četiri tipa organskih reakcija.² Reakcije su proveli u kućnoj MW-pećnici i zapazili povećanje brzine od 5 do 1200 puta u odnosu na reakcije provedene uz klasično zagrijavanje. Od tada zanimanje za primjenu MW-zračenja u kemijskoj sintezi u neprekidnom je usponu, što najbolje ilustrira naglo povećanje publikacija s tog područja (slika 1).³



Slika 1 – Broj radova u kojima je primijenjeno MW-zračenje u organskoj sintezi u razdoblju od 1986 do 2003. god.

Fig. 1 – The number of publications dealing with microwave irradiation in organic synthesis during period 1986–2003

Danas se mikrovalno ili dielektrično zagrijavanje primjenjuje kao alternativa klasičnom zagrijavanju, a temelji se na svojstvu materije (tekućina i krutina) da apsorbira elektromagnetsku energiju i pretvara je u toplinu. To otvara velike mogućnosti primjene u kemiji i kemijskom inženjerstvu. Osnovne prednosti mikrovalne (MW) u odnosu na klasičnu sintezu su u znatnom skraćanju reakcijskog vremena (s nekoliko sati ili dana na nekoliko minuta), boljem iskorištenju i smanjenju udjela nusprodukata. Nadalje, MW-zagrijavanjem moguće je provesti neke reakcije koje se ne odvijaju klasičnim putem.

Temeljni principi mikrovalne teorije

U elektromagnetskom spektru područje MW-zračenja nalazi se između IR- i radiofrekventnih valova, što odgovara valnim duljinama od 1 cm do 1 m, odnosno frekvencijama između 30 GHz i 300 MHz. Kako bi se izbjegle interakcije s telekomunikacijskim frekvencijama i frekvencijama mobilnih telefona, uređaji koji se rabe u industrijske, medicinske i znanstvene svrhe smiju raditi samo pri tzv. ISM (Industrial Scientific and Medical Frequencies) frekvencijama od 915 MHz, 2,45 GHz, 5,8 GHz i 27,12 GHz. Laboratorijski uređaji rade pri frekvenciji od 2,45 GHz (12,25 cm), što odgovara energiji fotona od 0,0016 eV (0,155 kJ mol⁻¹). U tablici 1 su prikazane karakteristične frekvencije i energije fotona u elektromagnetskom spektru te uspoređene s energijama kemijskih veza.

Iz tih podataka očigledno je da MW-fotoni nemaju dovoljnu energiju da potaknu kidanje veze tijekom kemijske reakcije. Interakcija izmjeničnog električnog polja (*E*) visokofrekventnog mikrovalnog zračenja i materije odgovorna je za učinak zagrijavanja. U fizikalnom smislu *E* polje inducira polarizaciju naboja unutar materije, a orijentacija *E* u mikrovalnom spektru ovisi o vremenu s frekvencijom od

Tablica 1 – Usporedba tipičnih frekvencija i energija fotona u elektromagnetskom spektru s energijama kemijskih veza

Table 1 – Comparison of typical frequencies and energies of photons in the electromagnetic spectrum with chemical bonds energies

Vrsta zračenja Radiation Type	Tipična frekvencija /MHz Typical Frequency	Kvant energije /eV Quantum Energy	Tip kem. veze Chemical Bond Type	Energija veze/eV Bond Energy
Gamma Rays	$3,0 \times 10^{14}$	$1,24 \times 10^6$	H–OH	5,2
X-Rays	$3,0 \times 10^{13}$	$1,24 \times 10^5$	H–CH ₃	4,5
Ultraviolet	$1,0 \times 10^9$	4,1	H–NHCH ₃	4,0
Visible Light	$6,0 \times 10^8$	2,5	H ₃ C–CH ₃	3,8
Infrared Light	$3,0 \times 10^6$	0,012	PhCH ₂ –COOH	2,4
Microwaves	2450	0,0016	H ₂ O ... H ₂ O	0,21
Radio	1	4×10^{-9}		

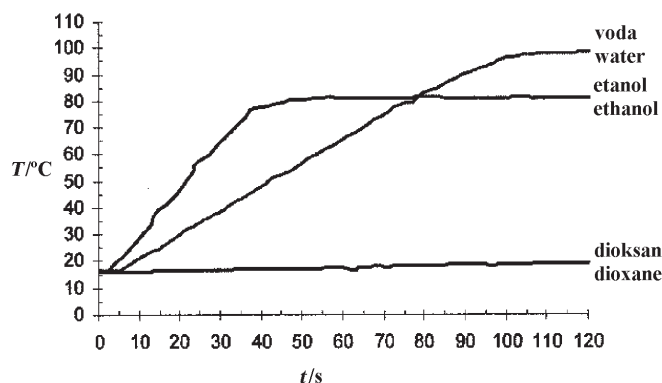
2.45 GHz (vektor \mathbf{E} mijenja smjer približno svakih 10^{-12} s). Stoga, djelovanje izmjeničnog \mathbf{E} polja potiče rotaciju polarnih molekula, no njihovo kretanje nije uvijek dovoljno brzo te one ne mogu slijediti brze izmjene smjera polja. To kašnjenje molekula za izmjeničnim \mathbf{E} dovodi do rasapa elektromagnetske energije u toplinsku energiju. Rasap se opisuje s dva osnovna modela, a to su **rotacija dipola** (engl. dipole rotation ili dipolar polarization mechanism) i **ionska vodljivost** (engl. ionic conduction ili ionic conduction mechanism). **Rotacija dipola** je interakcija tijekom koje polarne molekule rotacijom nastoje slijediti smjer izmjeničnog \mathbf{E} , a njezina jakost ovisi o polarnosti molekula i njihovoj sposobnosti da slijede brze izmjene smjera. **Ionska vodljivost** se javlja ako su prisutni slobodni ioni ili ionske vrste u mediju na koji djeluje MW-zračenje te dolazi do njihovog kretanja djelovanjem izmjeničnog \mathbf{E} . Općenito, jakost interakcije određena je dielektričnim svojstvima materije (krutina i tekućina): dielektričnom konstantom (ϵ'), dielektričnim gubitkom (ϵ'') i tangensom gubitka ($\tan \delta$). Dielektrična konstanta (ϵ') (engl. relative permittivity) opisuje sposobnost molekule da se polarizira djelovanjem \mathbf{E} , a što joj je vrijednost veća, veći je i dipolni moment molekule. Dielektrični gubitak (ϵ'') (engl. dielectric loss or complexed permittivity) opisuje količinu MW-energije koja se rasipa u toplinu unutar uzorka. $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$ (engl. loss tangent or tangent delta (δ)) određuje sposobnost materije (krutina i tekućina) da pretvara elektromagnetsku energiju u toplinsku energiju pri određenoj frekvenciji i temperaturi. Naprijed navedene veličine kvantitativno su opisane unutar Debyeove relaksacijske teorije (engl. "Debye Relaxation Theory") jednačbama 1–3.⁴

$$\epsilon' = \epsilon_{\infty} + \frac{\epsilon_0 - \epsilon_{\infty}}{1 + \omega^2 \tau^2} \quad (1)$$

$$\epsilon'' = \frac{(\epsilon_0 - \epsilon_{\infty})\omega\tau}{1 + \omega^2 \tau^2} \quad (2)$$

$$\tau \approx \frac{3V\eta}{kT} \quad (3)$$

Budući da se velik broj kemijskih reakcija odvija u otopinama veliku važnost u mikrovalnoj organskoj sintezi ima učinkovitost molekula otapala u apsorpiranju MW-energije. Pri odabiru otapala za MW-sintezu vrelišta nisu više odlučujući čimbenik jer se djelovanjem MW-energije (300 W) sva otapala zagrijavaju do temperature vrelišta u nekoliko sekundi. Nadalje, kada su otapala izložena MW, vrelišta su viša u odnosu na klasično zagrijavanje što se naziva učinak pregrijavanja (engl. superheating effect). U slučaju uporabe otapala s niskim vrelištima primjenjuju se reakcijske posudice za rad pri povišenom tlaku (engl. pressurized reaction vessels or sealed vessels). Apsorpcijska moć otapala obično se izražava s $\tan \delta$. S obzirom na vrijednost te veličine, otapala se mogu svrstati u tri različite skupine: visoko, srednje i nisko apsorbirajuća otapala.⁵ Karakteristični primjeri najčešće primjenjenih otapala i njima odgovarajući $\tan \delta$ prikazani su u tablici 2. Općenito, što je $\tan \delta$ veći otapalo djelotvornije pretvara mikrovalnu energiju u termičku energiju i brže se zagrijava. Tako se npr. voda, koja je srednje apsorbirajuće otapalo, zagrijava sporije od etanola, koji je visoko apsorbirajuće otapalo, a dioksan kao MW-propusno otapalo uopće ne apsorpira MW-zračenje (slika 2).⁶



Slika 2 – Usporedba zagrijavanja vode, etanola i dioksana kod 2,45 GHz

Fig. 2 – Comparison of the temperature curves for water, ethanol and dioxane at 2.45 GHz

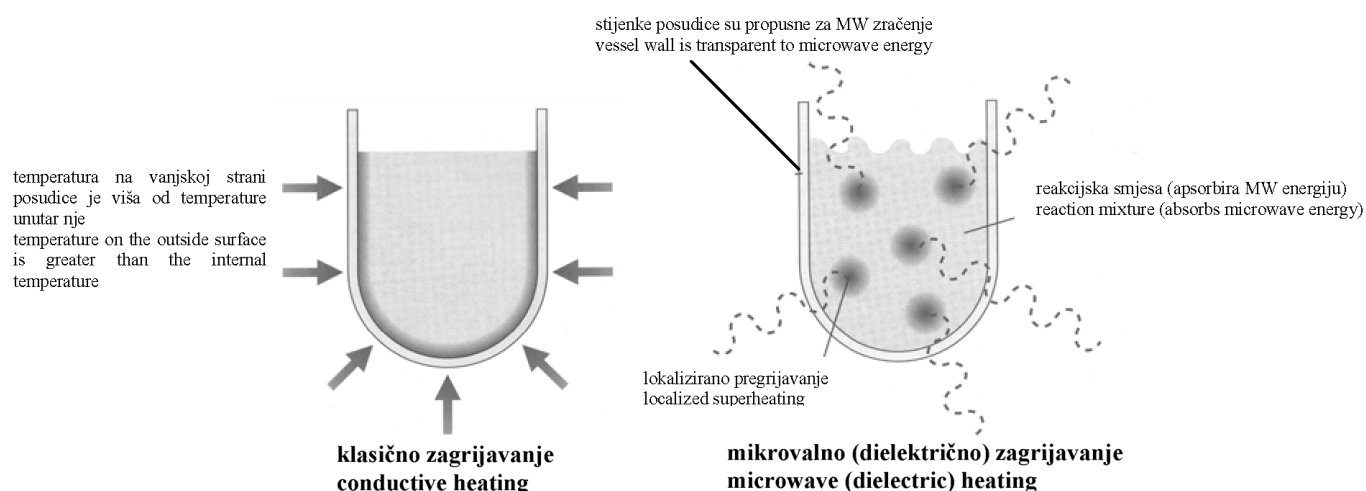
Klasična se sinteza provodi zagrijavanjem reakcijske posudice s vanjskim izvorom topline (najčešće uljna kupelj) pri čemu se toplinska energija prenosi s toga izvora na stijenke posudice i tek potom na otapalo i reaktante (slika 3).⁵ Takav prijenos topline ovisi o termičkoj vodljivosti različitih materijala pa dolazi do jačeg zagrijavanja reakcijske posudice nego reakcijske smjese, a potrebno je i do nekoliko sati da se uspostavi termička ravnoteža.

S druge strane kod MW-zagrijavanja reakcijska smjesa izravno apsorpira energiju jer su stijenke reakcijske posude za nju propusne. To dovodi do naglog povišenja temperature što ima za posljedicu lokalizirano pregrijavanje pojedinih dijelova reakcijske smjese. Osim toga MW-zagrijavanje omogućuje kontrolirano provođenje reakcija, što podrazumijeva da isključivanjem izvora MW-zračenja prestaje prijenos topline u reakcijsku smjesu.

Danas većina znanstvenika smatra da ubrzanje kemijskih reakcija djelovanjem MW-zračenja nastupa zbog termičkog/kinetičkog djelovanja koje je posljedica jakog trenutačnog grijanja (engl. high instantaneous heating) reakcij-

T a b l i c a 2 – Tangens δ gubitka nekih uobičajenih nisko, srednje i visoko MW apsorbirajućih otapala izmjeren pri sobnoj temperaturi i 2,45 GHzT a b l e 2 – Loss tangent δ of some high, medium and low MW absorbing solvents measured at 2.45 GHz and room temperature

Visoko "High" (> 0.5)		Srednje "Medium" (0.1 – 0.5)		Nisko "Low" (< 0.1)	
Otapalo Solvent	Tan δ	Otapalo Solvent	Tan δ	Otapalo Solvent	Tan δ
etilen-glikol ethylene glycol	1,350	butan-2-ol	0,447	kloroform chloroform	0,091
EtOH	0,941	diklorbenzen dichlorobenzene	0,280	MeCN	0,062
DMSO	0,825	NMP	0,275	EtOAc	0,059
propan-2-ol	0,799	octena kiselina acetic acid	0,174	acetone	0,054
mravlja kiselina formic acid	0,722	DMF	0,161	THF	0,047
MeOH	0,659	dikloreten dichloroethane	0,127	DCB	0,042
nitrobenzen nitrobenzene	0,589	voda water	0,123	toluen toluene	0,040
butan-1-ol	0,571	klorbenzen chlorobenzene	0,101	heksan hexane	0,020

MW-propusna otapala: CCl_4 , benzene, dioxaneMW transparent solvents: CCl_4 , benzen, dioksan

S l i k a 3 – Shematski prikaz zagrijavanja uzorka klasičnim i MW-zagrijavanjem

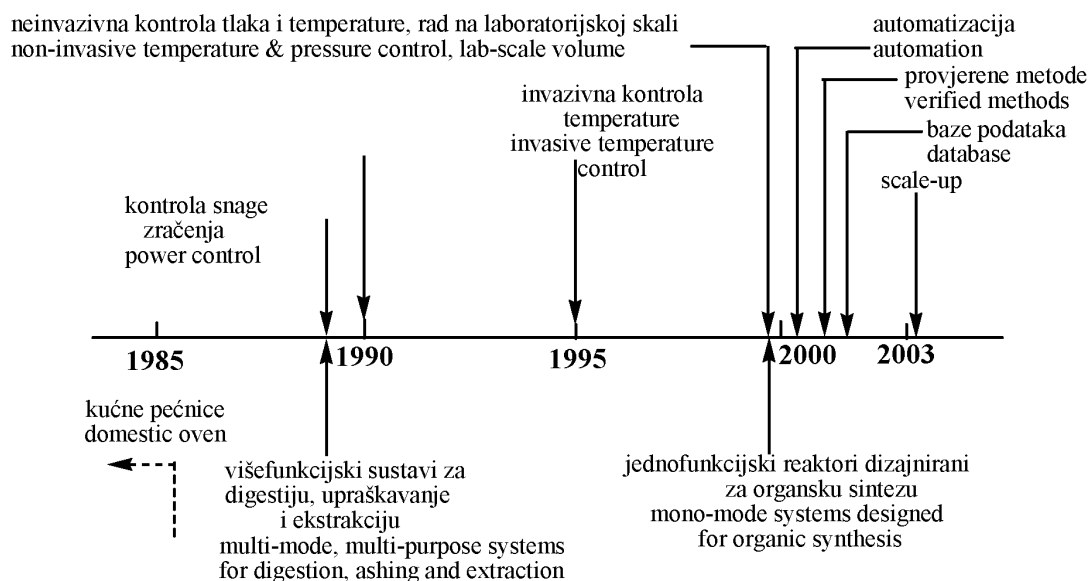
F i g. 3 – Schematic presentation of sample heating by conductive and MW heating

ske smjese.⁷ D. R. Baghurst i D. M. P. Mingos su primjenom Arrheniusova zakona ($k = A \exp(-E_a/RT)$) pokazali da reakcija prvog reda koja se odvija 68 dana uz 90 %-tnu konverziju pri 27 °C pokazuje isti iznos konverzije za samo 1,61 s pri 227 °C.⁸ Iz toga slijedi da MW-energija poglavito utječe na temperaturnu varijablu u Arrheniusovoj jednačbi, odnosno povišenje temperature uzrokuje brže kretanje molekula, što dovodi do većeg broja energetski povoljnih sudara. Neki autori smatraju da pored termičkih/kinetičkih učinaka ubrzanju reakcije pridonose i tzv. netermički mikrovalni učinci.^{3,7} Netermičke pojave su posljedica neposredne interakcije E polja s određenim molekulama u reakcijskoj smjesi. Na primjer, djelovanjem E polja dipolarne molekule se orijentiraju u smjeru polja što dovodi do promjene u pred-eksponencijskom koeficijentu A ili do promjene u energiji

aktivacije (E_a) u Arrheniusovoj jednačbi.^{9,10} Slično, ako se reakcija odvija polarnim reakcijskim mehanizmom i ako polarost ojačava od reaktanata prema prijelaznom stanju, ubrzanje je posljedica smanjenja energije aktivacije.^{3,10} S obzirom da su mikrovalni učinci predmet mnogih rasprava i diskusija, za njihovo potpuno razumijevanje potrebno je provesti detaljnija istraživanja.⁷

Uređaji za MW-sintezu

Prvi pokusi mikrovalne sinteze provedeni su primjenom kućnih mikrovalnih pećnica, no reproducibilnost tako dobivenih rezultata vrlo je niska.³ Jedan od najvećih nedostataka njihove primjene je promjenljiva snaga zračenja do koje



Slika 4 – Kronološki prikaz razvoja mikrovalne tehnologije u kemiji od 1985. do 2003.

Fig. 4 – Chronological representation of development of microwave technology from 1985–2003

dolazi zbog povremenog isključivanja izvora zračenja (magnetotrona), što ima za posljedicu neravnomjerno zagrijavanje reakcijske smjese. Ostali nedostaci su nemogućnost mjerenja temperature/tlaka i miješanja reakcijske smjese, nehomogenost elektromagnetskog polja, velike temperaturne razlike unutar kućišta, nemogućnost kontrole sigurnosti rada te mogućnost eksplozije.

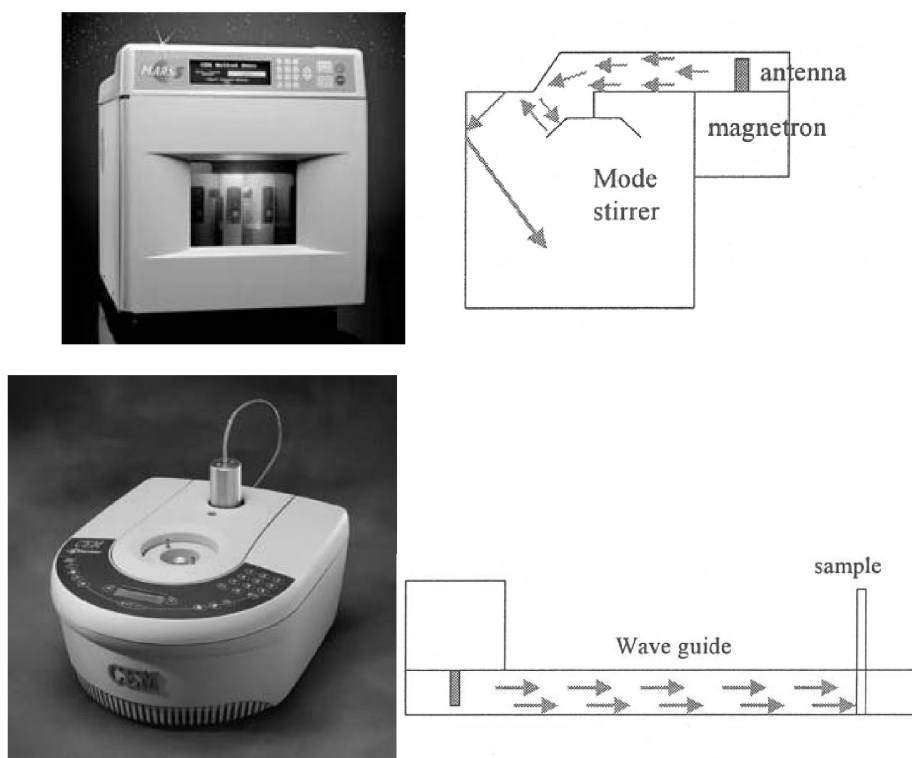
Danas su na tržištu dostupni višefunkcijski i jednofunkcijski (engl. multimode i monomode) mikrovalni reaktori prilagođeni za sintezu manjih količina (oko 1 – 10 g) (engl. static batch type) i većih količina spojeva (oko 1 kg) (engl. continuous and stop flow).^{11,13} Kronološki razvoj mikrovalne tehnologije u kemiji od 1985. do 2003. prikazan je na slici 4.⁶

Višefunkcijski i jednofunkcijski reaktori razlikuju se u geometriji i dimenzijama kućišta. Višefunkcijski reaktori imaju veliko kućište, unutar kojeg se MW-zračenje raspodjeljuje u svim smjerovima reflektiranjem na stijenkama kućišta (slika 5). Rotiranjem reakcijskih posudica postiže se homogena raspodjela polja.

S druge strane kod jednofunkcijskih reaktora zračenje prolazi kroz dobro definiran valovod (engl. wave guide) i usmjereno pada na reakcijsku posudicu koja je na točno određenoj udaljenosti od izvora. Odabir tipa reaktora ovisi ponajprije o tome što se želi raditi (npr. kombinatorna sinteza, medicinska kemija) i o ko-

ličinama reaktanata, a ne o tipu kemijske reakcije. U tablici 3 prikazana je usporedba osnovnih karakteristika višefunkcijskog i jednofunkcijskog reaktora.

Laboratorij za fizikalno-organsku kemiju Instituta “Ruder Bošković” raspolaže odnedavno jednofunkcijskim reaktori-



Slika 5 – Shematski prikaz višefunkcijskog i jednofunkcijskog kućišta uz fotografije oba tipa MW reaktora

Fig. 5 – Schematic presentation of multimode and monomode cavities with a photo of the both type of microwave reactors (instruments)

T a b l i c a 3 – Osnovne karakteristike višefunkcijskog i jednofunkcijskog MW reaktora

T a b l e 3 – The main features of multimode and monomode MW instruments

Višefunkcijski reaktor Multimode reactor	Jednofunkcijski reaktor Monomode reactor
veliko kućište large cavity	malo kućište small cavity
rad s velikim količinama (5 – 1000 ml) large scale runs	rad s malim količinama (0,2 – 50 ml) small scale runs
pogodan za "scale up" ^a good for scale-up	moгуćnost "scale-up" ^a reakcije jedino primjenom tehnike kontinuiranog (continious flow) ili zaustavljenog (stop flow) protoka scale-up only by continious flow and stop flow techniques
rad s više posudica (paralelna sinteza) multiple vessels (parallel synthesis)	rad s jednom reakcijskom posudicom, sinteza automatskim postavljanjem uzoraka only one vessel, high throughput synthesis by automation
elektromagnetsko polje može biti nehomogeno field can be inhomogeneous	homogenije elektromagnetsko polje more homogeneous field
niža gustoća elektromagnetskog polja low power density	viša gustoća elektromagnetskog polja higher power density
moгуći problemi pri radu s malim količinama small scale experiments troubles	pogodan za rad s malim količinama good for small scale runs

^a prenošenje omjera reaktanata s malih uzoraka (1 – 10 g) na red veličine srednjih reaktanata (oko 1 kg)
scale up – razmjerno uvećanje reaktora

S l i k a 6 – CEM Discover® LabMateTH/Explorer_{PLS}® jednofunkcijskog reaktoraF i g. 6 – CEM Discover® LabMateTH/Explorer_{PLS}® monomode reactor

rom tvrtke CEM, čiji su dijelovi Discover i Explorer (slika 6). Discover predstavlja MW reaktor u čijem se kućištu odvija sinteza, dok Explorer omogućuje automatizaciju procesa uz mogućnost rada s 24 uzorka.

Karakteristike Discovera su kontinuirana snaga zračenja (0 – 300 W), mogućnost rada s otvorenom reakcijskom po-

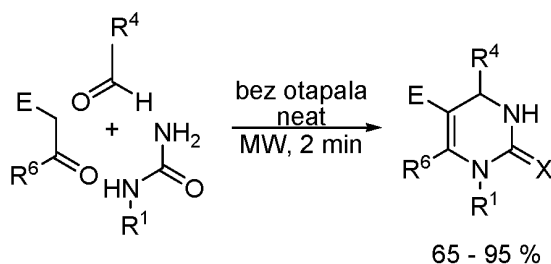
sudicom obujma 1 – 125 ml uz refluks otapala te mogućnost rada sa zatvorenim reakcijskim posudicama obujma 10 ml ili 80 ml i pri tlaku do maksimalno 20 bara. Pored toga postoji mogućnost magnetskog miješanja i hlađenja reakcijske smjese te izravnoga ili posrednog mjerenja tlaka, kao i mjerenja temperature IR-tehnikom ili pomoću optičkog vlakna (*engl.* fiber-optic).

Osnovne tehnike mikrovalne organske sinteze^{3,5}

Danas je organska sinteza sve više usmjerena prema razvoju ekološki prihvatljivih procesa koji čine temelje "zelene kemije" (*engl.* green chemistry). Među njima istaknuto mjesto zauzimaju reakcije u kojima se ne rabe otapala (*engl.* solvent free reaction or dry-media reaction). Te su reakcije našle i široku primjenu u mikrovalnoj sintezi zbog sigurnosti njihova provođenja u kućnim MW-pećnicama. Sintetske tehnike koje se često primjenjuju u MW-sintezi su reakcije u kojima se rabe nerazrijeđeni reagensi i reaktanti (*engl.* neat reaction) te sinteze na anorganskim nosačima (*engl.* synthesis on inorganic support).

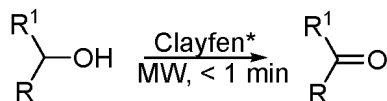
Prve se reakcije izvode neposrednim miješanjem reaktanata i reagensa bez otapala. Primjer takve reakcije je sinteza skupine pirimidonskih derivata djelovanjem MW-zračenja na smjesu β -keto-estera, aldehida i derivata uree bez otapala (shema 1).¹⁴

Sintaza na anorganskim nosačima uključuje adsorpciju reaktanata na mineralne okside (aluminijevi oksidi, silikagel, glina i zeoliti) ili grafit i njihovo izravno izlaganje djelovanju MW-zračenja. Izbor čvrstog nosača ovisi o tipu reakcije, a u nekim reakcijama čvrsti nosač djeluje i kao katalizator.



Shema 1
Scheme 1

Primjerice, aluminijevi oksidi djeluju kao baze, silikagel kao slaba kiselina, a montmorilonitne su gline slične kiselosti kao sumporna kiselina. Tako se primjerice alkoholi adsorbirani na glinu montmorilonit K 10 impregniranu željezovim(III) nitratom oksidiraju u ketone djelovanjem MW-zračenja (shema 2).¹⁵



glina Montmorillonite K 10 impregnirana Fe(III) nitratom
Montmorillonite K 10 clay impregnated with Fe(III) nitrate

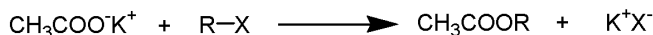
Shema 2
Scheme 2

Ta reakcija ima veliku prednost u odnosu na klasičnu sintezu ketona, budući da je oksidacija završena za 15 – 60 s bez uporabe toksičnih oksidansa, a prilikom oksidacije primarnih alkohola nije zamijećeno nastajanje kiselina.

S obzirom da mineralni oksidi imaju nisku moć apsorbiranja MW-zračenja i slabu termičku vodljivost, za reakcije koje zahtijevaju visoke temperature upotrebljava se grafit. Tako je pokazano da amorfni ugljik i grafit u praškastoj formi snažno interagiraju s MW-zračenjem frekvencije 2.45 GHz, pri čemu se razvijaju visoke temperature (> 1300 K). Grafit djeluje kao prijenosnik energije (*engl.* energy converter or sensitizer) prenoseći toplinsku energiju na reagense, a uz dodatak metala može imati i katalitičko djelovanje. Tipičan primjer jest Diels-Alderova cikloadicija slabo reaktivnog antracena s dietil-fumaratom koja se uz klasično zagrijavanje odvija nekoliko dana, a mikrovalnim je postupkom završena za jednu minutu uz grafit kao prijenosnik toplote (shema 3).¹⁶

Međufazna kataliza (*engl.* phase-transfer catalysis) široko se primjenjuje u organskoj sintezi, industrijskoj kemiji, biotehnologiji i kemiji materijala, a često se primjenjuje i u mikrovalnoj sintezi. Tako se npr. mikrovalnim zračenjem

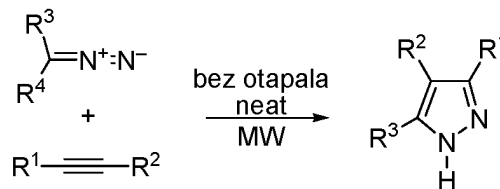
aktivirane alkilacije acetata u kontaktu s međufaznim katalizatorom odvijaju kvantitativno i gotove su za 1 – 2 minute (shema 4).¹⁷



Shema 4
Scheme 4

Kao što se može očekivati, iste reakcije klasičnim se putem odvijaju znatno sporije i uz slabija iskorištenja.

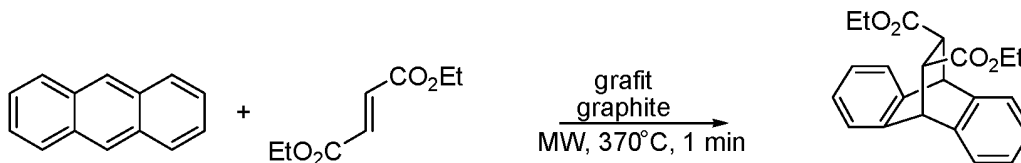
Pored naprijed navedenih specifičnih tehnika, reakcije potaknute MW-zračenjem moguće je provesti i u standardnim organskim otapalima primjenom otvorenih ili hermetički zatvorenih reakcijskih posudica. Za rad u otvorenim reakcijskim posudicama uz refluks najčešće se primjenjuju mikrovalno apsorbirajuća otapala s visokim vrelištima kao DMSO, *N*-metil-2-pirolidin (NMP), 1,2-diklorbenzen (DCB) ili etilen-glikol.⁷ Ta otapala upotrebljavaju se iz sigurnosnih razloga i kako bi se postiglo što veće ubrzanje reakcije, no njihova primjena znatno otežava postupak izolacije produkata. Razvojem i dostupnošću MW-reaktora koji imaju mogućnost kontinuirane kontrole temperature i tlaka sve se više primjenjuju hermetički zatvorene posudice pod tlakom. Ta je tehnika primijenjena i u našem laboratoriju za sintezu niza derivata pirazola u CEM Discover/Explorer uređaju (slika 6 i shema 5).¹⁸ Naše zanimanje za derivate pirazola potaknuto je njihovom širokom primjenom u farmaceutskoj i agrokemijskoj industriji zbog njihove biološke učinkovitosti.^{19,20}



R^1, R^2 = alkyl, Ph, Me_3Si , CO_2Me , H
 R^3, R^4 = H, CO_2Et , Me_3Si

Shema 5
Scheme 5

Priprava svakog od pirazola provedena je za nekoliko minuta 1,3-dipolarnom cikloadicijom diazo-spoja na odgovarajući derivat acetilena uz visoko iskorištenje (70–90 %). Važno je istaknuti da u reakcijama nije upotrebljeno otapalo, što ih čini ekološki prihvatljivim. Klasična sinteza tih spojeva zahtijeva znatno dulje reakcijsko vrijeme (nekoliko sati ili dana) i uporabu otapala, a iskorištenja su znatno slabija.



Shema 3
Scheme 3

Popis simbola**List of symbols**

MW	– mikrovalno – microwave
DMSO	– dimetil-sulfoksid – dimethylsulfoxide
NMP	– <i>N</i> -metil-2-piridon – <i>N</i> -methyl-2-pyridon
DMF	– <i>N</i> , <i>N</i> -dimetilformamid – <i>N</i> , <i>N</i> -dimethylformamide
THF	– tetrahidrofur – tetrahydrofuran
DCB	– 1,2-diklorbenzen – 1,2-dichlorobenzene

Literatura**References**

1. P. Macquer, Dictionnaire de Chymie contenant la théorie et la pratique de cette science, Lacombe, Paris, 1766, II, 503.
2. R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, Tetrahedron Lett. **27** (1986) 279.
3. A. Loupy (uredn.), Microwaves in Organic Synthesis, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2002.
4. P. Debye, The Collected Papers of Peter J. W. Debye, Interscience, New York, 1913.
5. B. L. Hayes, Microwave Synthesis, CEM Publishing, Matthews, 2002.
6. C. O. Kappe, MAOS 2004, Workshop and Exhibition on Microwave Chemistry, University of Graz, Austria, September 20–21, 2004, predavanje.
7. C. O. Kappe, Angew. Chem. Int. Ed. **43** (2004) 6250.
8. D. M. P. Mingos, D. R. Baghurst, Chem. Soc. Rev. **20** (1991) 1.
9. F. Langa, P. de la Cruz, A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz, E. Díez-Barra, Contemp. Org. Synth. **4** (1997) 373.
10. L. Perreux, A. Loupy, Tetrahedron **57** (2001) 9199.
11. J. D. Ferguson, Mol. Diversity **7** (2003) 281.; CEM Corporation, www.cemsynthesis.com.
12. L. Favretto, Mol. Diversity **7** (2003) 287.; Milestone Inc., www.milestonesci.com.
13. J.-S. Schanche, Mol. Diversity **7** (2003) 291.; Biotage AB (formally Personal Chemistry AB), www.personalchemistry.com, www.biotage.com.
14. C. O. Kappe, D. Kumar, R. S. Varma, Synthesis (1999) 1799.
15. R. S. Varma, R. Dahiya, Tetrahedron Lett. **38** (1997) 2043.
16. B. Garrigues, C. Laporte, R. Laurent, A. Laporterie, J. Dubac, Liebigs Ann. **1996**, 739.
17. A. Loupy, A. Petit, M. Ramdai, C. Yvavaeff, M. Majdoub, B. Labiad, D. Villemain, Can. J. Chem. **71** (1993) 90.
18. I. Zrinski i M. Eckert-Maksić, neobjavljeni rezultati.
19. J. Elguero, A. Katritzky, (uredn.), In Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Vol. 5, Pergamon Press, Oxford, 1984, str. 277–282.
20. J. Elguero, I. Shinkai, (uredn.), In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. Vol. 3, Elsevier Oxford, 1996, str. 3–75.

SUMMARY

Microwave Assisted Organic Synthesis

I. Zrinski and M. Eckert-Maksić

Many chemists have been attracted by high-speed synthesis with microwaves in recent years. More than 2000 articles have been published in the area of microwave assisted organic synthesis (MAOS) since the first reports on the use of microwave heating to accelerate organic chemical reactions by Gedye *et al.* in 1986.² One of the advantages of MW over classical heating is reduction of reaction times from hours to minutes, but it is also known to reduce side reactions, increase yields, and improve reproducibility.

Microwave-enhanced chemistry is based on the efficient heating of materials by “microwave dielectric heating” effects. This phenomenon is dependent on ability of a specific material (solvent or reagent) to absorb microwave energy and convert it into heat. Traditionally, organic reactions have been heated using an external heat source (oil baths, sand baths and heating jackets). These heating techniques are, however, rather slow and a temperature gradient can develop within the sample. In addition, local overheating can lead to product, substrate and reagent decomposition. In contrast, in microwave dielectric heating, the microwave energy is introduced into the chemical reactor remotely and direct access by the energy source to the reaction vessel is obtained. The microwave radiation passes through the walls of the vessel (borosilicate glass, quartz or teflon) and heats only the reactants and solvent, not the reaction vessel itself. If the apparatus is properly designed, the temperature increase will be uniform throughout the sample, which can lead to less by-products and/or decomposition products. In pressurized systems, it is possible to rapidly increase the temperature far above the conventional boiling point of the solvent used. Since the introduction of microwave assisted organic synthesis in 1986, the main debate has dealt with the question of what actually alters the outcome of the synthesis. Is it an effect of the thermal heat generated by the microwaves or is it an effect specific for microwave heating? Today, it is thought that in the most cases the observed rate enhancements is purely thermal/kinetic effect due to the high instantaneous heating of the substance(s) above the normal bulk temperature when irradiating polar materials in a microwave field.

The early stage experiments in MAOS were carried out in domestic, sometimes modified, kitchen microwave ovens, while the current trend is to use dedicated instruments which have only become available in the last few years for chemical synthesis. MAOS can be performed in standard organic solvent either under open- or sealed vessel conditions or as solventless (“dry-media”) procedures where the reagents are preadsorbed onto either a more or less microwave transparent (silica, alumina, or clay) or strongly absorbing (graphite) inorganic support, which can additionally be doped with a catalyst or reagent. The solvent-free approach was very popular particularly in the early days of MAOS since it allowed the safe use of domestic household microwave ovens and standard open-vessel technology.

Many academic and industrial research groups are already using MAOS as a forefront technology for rapid optimization of reactions, for the efficient synthesis of new chemical entities, and for discovering and probing new chemical reactivity.

*Ruder Bošković Institute
P. O. B. 180, HR-10002 Zagreb
Croatia*

*Received February 1, 2005
Accepted May 2, 2005*